

518, 924

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
31. Dezember 2003 (31.12.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/000344 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 38/08**, 47/48
- (74) Gemeinsamer Vertreter: **MERCK PATENT GMBH**,
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP2003/005224**
- (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) Internationales Anmeldedatum:
19. Mai 2003 (19.05.2003)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (30) Angaben zur Priorität:
102 28 049.5 24. Juni 2002 (24.06.2002) DE
- (71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **LINDENBLATT, Hiltrud** [DE/DE]; Im Kammereck 49A, 63329 Egelsbach (DE). **ZOBEL, Hans-Peter** [DE/DE]; Bahnweg 5A, 65439 Floersheim (DE).
- Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

WO 2004/000344 A1

(54) Title: **AQUEOUS PREPARATION CONTAINING OLIGOPEPTIDES AND ETHERIFIED CYCLODEXTRIN**

(54) Bezeichnung: **FLÜSSIGE ZUBEREITUNG ENTHALTEND OLIGOPEPTIDE UND VERETHERTES CYCLODEXTRIN**

(57) Abstract: The invention relates to an aqueous pharmaceutical preparation of oligopeptides containing an oligopeptide of formula I, cyclo-(n-Arg-nGly-nAsp-nD-nE) and a partially etherified β -cyclodextrin whose solubility in water is greater than 1.8 mg / ml water. The invention also relates to the production of aqueous pharmaceutical preparations.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine wässrige pharmazeutische Zubereitung von Oligopeptiden enthaltend ein Oligopeptid der Formel I, Cyclo-(n-Arg-nGly-nAsp-nD-nE) und ein partiell veretheretes β -Cyclodextrin mit einer Wasserlöslichkeit von grösser als 1,8 mg / ml Wasser sowie die Herstellung der wässrigen pharmazeutischen Zubereitung.

FLÜSSIGE ZUBEREITUNG ENTHALTEND OLIGOPEPTIDE UND VERETHERTES CYCLODEXTRIN

Die vorliegende Erfindung betrifft eine wässrige pharmazeutische
Zubereitung von Oligopeptiden der Formel I, enthaltend ein Oligopeptid
und ein veretheretes β -Cyclodextrin mit einer Wasserlöslichkeit von größer
als 1,8 mg / ml Wasser sowie die Herstellung der wässrigen
pharmazeutischen Zubereitung.

Die in der erfindungsgemäßen Zubereitung enthaltenen Oligopeptide sind
Cyclopeptide der Formel I



worin

D und E jeweils unabhängig voneinander Gly, Ala, β -Ala, Asn, Asp,
Asp(OR), Arg, Cha, Cys, Gln, Glu, His, Ile, Leu, Lys, Lys(Ac),
Lys(AcNH₂), Lys(AcSH), Met, Nal, Nle, Orn, Phe, 4-Hal-Phe,
homoPhe, Phg, Pro, Pya, Ser, Thr, Tia, Tic, Trp, Tyr oder Val,
wobei die genannten Aminosäurereste auch derivatisiert sein
können,

R Alkyl mit 1-18 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br, I,

Ac Alkanoyl mit 1-10 C-Atomen, Aroyl mit 7-11 C-Atomen oder
Aralkanoyl mit 8-12 C-Atomen,

n ein Hydrogenatom oder einen Alkylrest R, Benzyl oder einen
Aralkyl-Rest mit 7-18 C-Atomen an der alpha-Aminofunktion des
entsprechenden Aminosäurerestes

bedeuten,

mit der Bedingung, dass mindestens ein Aminosäurerest über einen Substituenten n verfügt, wobei n R bedeutet, und wobei, sofern es sich um Reste optisch aktiver Aminosäuren und Aminosäurederivate handelt, sowohl die D- als auch die L- Formen eingeschlossen sind, sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze.

Die Oligopeptide der Formel I sind in EP 0 770 622 A2 beschrieben. Hinsichtlich des Bedeutungsinhalts der in Formel I enthaltenen Aminosäuren und Substituenten sowie der Herstellung der Peptide wird auf diese Druckschrift verwiesen.

Die Oligopeptide der Formel I wirken als Integrin-Inhibitoren, wobei sie insbesondere die Wechselwirkungen der β_3 - oder β_5 -Integrin-Rezeptoren mit endogenen Liganden hemmen. Die Verbindungen zeigen Wirksamkeit gegenüber den Integrinen $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_6$ und $\alpha_{II}\beta_3$ aber auch gegenüber $\alpha_v\beta_1$ - und $\alpha_v\beta_8$ -Rezeptoren. Besondere Bedeutung kommt dabei der Blockade der $\alpha_v\beta_3$ und $\alpha_v\beta_6$ -Rezeptoren zu. Besonders erwähnt sei hierbei die Verhinderung der Stimulation von $\alpha_v\beta_3$ -Rezeptoren durch den endogene Liganden Fibrinogen.

Die beschriebenen Interaktionen führen insbesondere zu einer Inhibition der Angiogenese, so dass die Oligopeptide zur Krebstherapie geeignet sind. Besonders erwähnt sei hierbei das Oligopeptid Cilengitide, ein cyclisches Pentapeptid mit der chemischen Bezeichnung Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-NMe-Val). Cilengitide befindet sich bereits in Phase II der klinischer Prüfung zur Behandlung von Krebserkrankungen.

Wie andere Peptide werden auch die Oligopeptide der Formel I vorzugsweise parenteral als wässrige Lösung verabreicht. Zur therapeutischen Anwendbarkeit sind daher wässrige Lösungen der Oligopeptide erforderlich. Die hierzu eingesetzten wässrigen Lösungen der

Oligopeptide sollten den jeweiligen Therapieerfordernissen angepasst sein, insbesondere sollten sie den Wirkstoff in der Therapie erforderlichen Menge enthalten und eine hinreichende Lagerstabilität aufweisen.

5 Die Behandlung von Tumorerkrankungen erfordert die parenterale Verabreichung von relativ großen Wirkstoffmengen. Die Oligopeptide sind aufgrund ihrer Peptidstruktur in Wasser relativ gut löslich. Trotzdem ergeben sich aufgrund der relativ hohen zur Therapie erforderlichen Wirkstoffmengen relativ hohe Volumina an Wirkstofflösung, die parenteral
10 zu verabreichen sind. Diese können dann nicht mehr einfach injiziert werden, sondern müssen infundiert werden.

Cilengitide beispielsweise weist in physiologischer Kochsalzlösung eine Sättigungslöslichkeit von circa 19 mg/ml auf, und kann daher für die
15 therapeutische Anwendung in physiologischer Kochsalzlösung gelöst sicher in einer Konzentration von 15 mg/ml parenteral verabreicht werden. Ist zur Therapie mit Cilengitide beispielsweise eine Dosierung von 1500 mg erforderlich, ergibt sich ein zu verabreichendes Volumen von 100 ml. Volumina in dieser Größenordnung können nicht mehr ohne weiteres
20 injiziert werden und müssen nachteilhaft infundiert werden.

Um das jeweils zu verabreichende Volumen an Wirkstofflösung zu vermindern, ist es wünschenswert den Wirkstoffanteil in der jeweiligen wässrigen Lösung zu erhöhen. Wie auch andere Peptide ist die Löslichkeit
25 der Oligopeptide von dem pH-Wert des jeweiligen Lösungsmittels abhängig. Als löslichkeitserhöhende Maßnahme in Frage kommt daher insbesondere die Einstellung des pH-Wertes des wässrigen Lösungsmittels auf einen Wert, in dem das Oligopeptid eine höhere Löslichkeit aufweist. Die hierzu erforderlichen pH-Werte liegen jedoch in einem
30 unphysiologischen Bereich, was im Hinblick auf eine parenterale Verabreichung äußerst kritisch zu sehen ist. Weiterhin führt ein vom physiologischen pH-Wert stark abweichender pH-Wert zumeist zu

beschleunigtem Peptidabbau in wässriger Lösung, so dass derartige Lösungen auch nicht hinreichend lagerstabil sind.

5 Umfangreiche Versuche die Löslichkeit der Oligopeptide zu erhöhen verliefen ohne den gewünschten Erfolg. Erfolglos wurde beispielsweise versucht die Löslichkeit von Cilengitide über einen Zusatz an physiologisch verträglichen organischen Lösungsmitteln wie Ethanol oder Propandiol zu verbessern. Ebenso ergab der Zusatz von Tensiden wie Cremophor und Polysorbat 80 keine wesentliche Verbesserung der Löslichkeit an
10 Cilengitide. Durch Gemische an Citronensäure, Phosphatpuffer und Tensiden konnte die Löslichkeit an Cilengitide zwar erhöht werden, doch waren diese Lösungen nicht lagerstabil.

15 Aus EP 0149 197 ist bekannt, dass Cyclodextrinether die Wasserlöslichkeit von schwer wasserlöslichen Arzneistoffen erhöhen können. Hierbei sollen Einschlussverbindungen gebildet werden, wobei die Arzneistoffe in den hydrophoben Hohlraum des Cyclodextrin-Ringsystems eindringen. Eine Voraussetzung für die Fähigkeit der Arzneistoffe in den Hohlraum ist, dass diese auch in den Hohlraum hinein passen. Die Arzneistoffe dürfen daher
20 auch nicht eine bestimmte räumliche Ausdehnung überschreiten. Alle in EP 0149 197 angeführten Arzneistoffe sind niedrigmolekulare chemische Verbindungen und in Wasser schwer löslich. Demgegenüber sind die in Frage stehenden Wirkstoffe in Wasser relativ gut lösliche Peptide, die zudem noch eine vergleichsweise hohes Molekulargewicht und damit
25 einhergehend eine größere räumliche Ausdehnung aufweisen.

Es war daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung eine zur parenteralen Verabreichung geeignete wässrige Zubereitung mit einem erhöhten Anteil
30 an Oligopeptiden der Formel I zur Verfügung zu stellen. Die Zubereitung sollte keine toxikologisch bedenklichen Hilfsstoffe enthalten und über längere Zeit stabil sein.

Überraschenderweise konnte eine diesen Anforderungen entsprechende Zubereitung mit einer Lösung gefunden werden, die neben einem Oligopeptid der Formel I ein β -Cyclodextrinether mit einer Wasserlöslichkeit von über 1,8 mg/ml enthält.

Die erfindungsgemäße Zubereitung kann bei Kühlschranktemperatur (2-8°C) und sogar bei Raumtemperatur (25°C, 60% r.F.) über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten stabil gelagert werden. Überraschenderweise ist die erfindungsgemäße Zubereitung auch bei höheren Temperaturen und Luftfeuchtigkeiten, beispielsweise bei einer Temperatur von 30°C, 60% r.F. über 3 Monate und von 40°C und 75% r.F. über 4 Wochen stabil lagerbar.

β -Cyclodextrin ist ein α -1,4-verknüpftes ringförmiges Oligosaccharid aus 7 Glucoseeinheiten das bei Raumtemperatur in Wasser eine Sättigungslöslichkeit von 1,8 mg/ml aufweist. Jede der (Anhydro)-Glucoseeinheiten von β -Cyclodextrin enthält in 2-, 3-, und 6-Stellung freie Hydroxylgruppen, die jeweils verethert werden können. Werden die freien Hydroxylgruppen an den Glucoseeinheiten vollständig oder teilweise mit einer oder mehreren polaren, d.h. gut wasserlöslichen, Gruppe/n enthaltenden Alkylgruppen, wie beispielsweise einer Hydroxyalkylgruppe, verethert, entstehen veretherte β -Cyclodextrine mit gegenüber reinem β -Cyclodextrin erhöhter Wasserlöslichkeit. Geeignete, die Wasserlöslichkeit erhöhende Hydroxyalkylgruppen sind beispielsweise Hydroxyethyl- oder Hydroxypropylgruppen, die durch Reaktion des β -Cyclodextrins mit den entsprechenden Alkylenoxiden wie Ethylenoxid oder Propylenoxid in das β -Cyclodextrin eingeführt werden können. Vorzugsweise sind die enthaltenen Ethersubstituenten Hydroxyethyl- und/oder Hydroxypropylgruppen.

Bevorzugt enthält die wässrige pharmazeutische Zubereitung partiell verethertes β -Cyclodextrin, d.h. β -Cyclodextrin, in dem nur ein Teil der Hydroxylgruppen der Anhydroglucoseeinheiten verethert vorliegen.

5 Je nach Menge an im Verhältnis zum β -Cyclodextrin zur Veretherung eingesetztem Alkylenoxid entstehen veretherte β -Cyclodextrine mit unterschiedliche hohem Substitutionsgrad. Der auf die Ethersubstitution bezogene Substitutionsgrad wird nachfolgend als molarer Substitutionsgrad (MS) ausgedrückt und bezeichnet die je Mol (Anhydro)-
10 glucoseinheit eingesetzte Molmenge an Alkylenoxid.

Erfindungsgemäß weisen die in der wässrigen pharmazeutischen Zubereitung enthaltenen partiell veretherten β -Cyclodextrine einen molaren Substitutionsgrad zwischen 0,2 und 10 auf. Bevorzugt sind veretherte β -
15 Cyclodextrine mit einem molaren Substitutionsgrad zwischen 0,2 und 2, besonders bevorzugt mit einem molaren Substitutionsgrad zwischen 0,5 und 0,8 und ganz besonders bevorzugt mit einem molaren Substitutionsgrad von circa 0,58 - 0,73.

20 Die erfindungsgemäße wässrige Lösung kann als Oligopeptid jedes der von der oben stehenden allgemeinen Formel I umfassten Oligopeptide enthalten. Bevorzugt enthält die wässrige pharmazeutische Zubereitung als Oligopeptid Cyclo-(NMeArg-Gly-Asp-D-Phe-Val), Cyclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), Cyclo-(Arg-NMeGly-Asp-DPhe-Val), Cyclo-(Arg-Gly-NMeAsp-DPhe-Val) oder Cyclo-(Arg-Gly-Asp-NMeDPhe-Val). Besonders
25 bevorzugt ist Cilengitide enthalten. Cilengitide hat, wie bereits oben erwähnt, die chemische Bezeichnung Cyclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-NMe-Val).

30 Soweit durch die osmotischen Eigenschaften des Oligopeptids und durch das Cyclodextrin die wässrige Zubereitung nicht bereits isotonisch ist, kann weiterhin ein Isotonisierungsmittel, bevorzugt ein physiologisch

verträgliches Salz, wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumchlorid, oder ein physiologisch verträgliches Polyol oder ein Zucker, wie beispielsweise Glucose oder Glycerin oder Mannitol, in einer zur Isotonisierung erforderlichen Menge enthalten sein.

5 Weiterhin kann die erfindungsgemäßen wässrige Zubereitung weitere physiologisch verträgliche Hilfsstoffe, wie z.B. Antioxidantien wie Ascorbinsäure oder Glutathion, Konservierungsmittel wie Phenol, m-Cresol, Methyl- oder Propylparaben, Chlorbutanol, Thiomersal oder Benzalkoniumchlorid, oder weitere Stabilisatoren, Gerüstbildner und
10 Lösungsvermittler wie Polyethylenglykole (PEG), z.B. PEG 3000, 3350, 4000 oder 6000 oder Dextrane enthalten.

15 Darüber hinaus können in der erfindungsgemäßen wässrigen Zubereitung Puffer enthalten sein, wobei grundsätzlich alle physiologisch verträglichen Substanzen einsetzbar sind, die zur Einstellung des gewünschten pH-Wertes geeignet sind. Soweit eine Puffersubstanz enthalten ist diese in einer Konzentration von 5 mMol/l bis 50 mMol/l, vorzugsweise in einer Konzentration von 10 bis 20 mMol/l enthalten. Als Puffer bevorzugt sind
20 Citratpuffer oder Phosphatpuffer. Geeignete Phosphatpuffer sind Lösungen der Mono- und/oder Di-Natrium- und Kaliumsalze der Phosphorsäure, wie Dinatriumhydrogenphosphat oder Kaliumdihydrogenphosphat, sowie Mischungen der Natrium- und Kaliumsalze, wie beispielsweise Mischungen aus Dinatriumhydrogenphosphat und Kaliumdihydrogenphosphat.

25 Vorteilhaft weist die wässrige Zubereitung einen pH-Wert von 5 bis 8, bevorzugt einen pH-Wert von 5,6 bis 7,4, besonders bevorzugt einen pH-Wert von 6 bis 7,2 auf. Die Osmolalität beträgt vorzugsweise 250 bis 350 mOsmol/kg. Die wässrige Zubereitung kann somit weitgehend schmerzfrei
30 direkt intravenös oder auch intraarteriell verabreicht werden.

Nach einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung enthält die wässrige pharmazeutische Zubereitung 20 bis 120 mg/ml Cilengitide und 15 bis 25 Gew.-% Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin mit einem molaren Substitutionsgrad von 0,5 bis 0,8.

5 Nach einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung enthält die wässrige pharmazeutische Zubereitung cirka 80 mg/ml Cilengitide und cirka 20 Gew.-% 2-Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin mit einem molaren Substitutionsgrad von cirka 0,58-0,73.

10 Die wässrige Zubereitung kann hergestellt werden, indem die in der Zubereitung enthaltenen Stoffe nacheinander in Wasser gelöst werden. Zweckmäßigerweise wird zunächst der Cyclodextrinether in Wasser gelöst und anschließend das Oligopeptid sowie ggf. die weiteren Hilfsstoffe hinzu
15 gefügt. Gegenstand der Erfindung ist daher auch ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen wässrigen pharmazeutischen Zubereitung, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man zunächst den β -Cyclodextrinether in Wasser löst und anschließend den Wirkstoff sowie ggf. die weiteren Hilfsstoffe zufügt.

20 Soweit dies erforderlich ist, wird die das jeweilige Oligopeptid, den β -Cyclodextrinether sowie gegebenenfalls die weiteren Hilfsstoffe enthaltende Lösung noch auf einen pH-Wert von 5 bis 8 eingestellt. Anschließend wird sterilfiltriert.

Die Beispiele, ohne darauf beschränkt zu sein, erläutern die Erfindung.

Beispiel 1

Sättigungslöslichkeiten der Oligopeptide am Beispiel Cilengitide

Zur Bestimmung der Sättigungslöslichkeiten wurde das Oligopeptid bei Raumtemperatur im jeweils angeführten Lösungsmittel über 1 Stunde gerührt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 angeführt.

Tabelle 1

Rezeptur	Cilengitide [mg/ml]	pH-Wert
Wasser für Injektionszwecke	14,67	6,65
Ethanol/Wasser (10 Vol.% Ethanol)	6,68	6,63
Ethanol/Wasser (30 Vol.% Ethanol)	3,91	6,90
Propandiol/Wasser (10 Vol.% Propandiol)	13,44	6,79
Propandiol/Wasser (30 Vol.% Propandiol)	12,54	7,01
Propandiol/Wasser (50 Vol.% Propandiol)	8,23	7,17
Phosphatpuffer pH 1	106,10	1,23
Phosphatpuffer pH 2	65,47	3,99
Phosphatpuffer pH 3	22,48	4,79
Phosphatpuffer pH 5	18,64	5,50
Phosphatpuffer pH 7	17,98	6,98
0,9% NaCl-Lösung in Wasser	19,21	6,63

Rezeptur	Cilengitide [mg/ml]	pH
Citronensäure-/Phosphatpuffer, pH 2,5	83,86	3,85
Citronensäure-/Phosphatpuffer, pH 3	61,89	3,98
Citronensäure-/Phosphatpuffer, pH 3,5	50,03	4,24
Citronensäure-/Phosphatpuffer, pH 3 mit 0,5% Polysorbat 80 VS	83,19	4,14
Citronensäure-/Phosphatpuffer, pH 3 mit 0,2% Cremophor RH 40	73,14	4,09
Citronensäure-/Phosphatpuffer, pH 3 mit 30 % Glycerin	71,48	4,33
Citronensäure-/Phosphatpuffer, pH 3 mit 30 % Glycerin u. 0,5% Polysorbat 80 VS	72,67	4,32

* pH-Wert von 80 mg Cilengitide in 20% 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin:
7,02

5

10

15

Die Ergebnisse zeigen, dass sich die Sättigungslöslichkeit des Oligopeptids in Wasser durch Zusatz der Alkohole Ethanol und Propandiol nicht erhöhen ließ sondern verschlechterte. Hingegen ergeben verschiedene Puffergemische im sauren Bereich eine deutliche Erhöhung der Sättigungslöslichkeit. Werden sauren Lösungen, die eine erhöhte Löslichkeit für das Oligopeptid aufweisen, Tenside zugefügt, führt dies zu keiner weiteren deutlichen Löslichkeitserhöhung. Wird den sauren Lösungen anstatt der Tenside oder zusätzlich zu diesen Glycerin zugegeben, ist sogar eine Abnahme der Löslichkeit zu verzeichnen.

Beispiel 2

Stabilität ausgewählter Zusammensetzungen von Beispiel 1 mit hoher Sättigungslöslichkeit für das Oligopeptid

Ausgewählte Zusammensetzungen, in denen Cilengitide eine hohe Sättigungslöslichkeit aufweist, wurden bei 25°C, 60% r.F. sowie bei 40°C und 75% r.F. für 8 bzw. 26 Wochen eingelagert und zu Beginn (Start) sowie nach Ablauf der Lagerung hochdruckflüssigkeitschromatographisch (HPLC-UV) auf ihren Gehalt an Cilengitide untersucht. Die Ergebnisse sind Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2

Zusammensetzung	Konzentration Cilengitide [mg/ml]	Gehalt Cilengitide [%]		
		Start	8 Wochen 25°C/60% r.F.	26 Wochen 40°C/75%r.F.
Citronensäure Phosphatpuffer pH 3*	60	98,45	66,6	nicht bestimmt
Citronensäure Phosphatpuffer pH 3 + 0,5% Polysorbat 80 VS*	60	98,43	66,77	nicht bestimmt
Citronensäure Phosphatpuffer pH 2,5*	60	98,57	58,07	nicht bestimmt
Citronensäure Phosphatpuffer pH 3 + 0,2% Cremophor RH 40*	60	98,97	67,07	nicht bestimmt

Citronensäure Phosphatpuffer pH 3, isotonisiert mit NaCl**	60	98,38	70,72	nicht bestimmt
Citronensäure Phosphatpuffer pH 3 + 0,2% Cremophor RH 40, isotonisiert mit NaCl**	60	98,9	70,82	nicht bestimmt
Natriumchlorid isotonisch*	15	98,87	99,2	98
Citronensäure Phosphatpuffer pH 7, NaCl**	15	98,8	99	96,6
NaCl, Phosphatpuffer pH 7**	15	98,47	98,6	95

* Rezeptur aus Tabelle 1

** zusätzliche Rezeptur zu Tabelle 1

5 Keine der Zubereitungen mit Konzentrationen von 60 mg/ml Cilengitide
zeigt eine ausreichende Stabilität. Zusätze von Cremophor RH 40 bzw.
Polysorbat 80 VS führen gegenüber den reinen Pufferlösungen zu keiner
besseren Stabilität. Die drei getesteten Zubereitungen mit 15 mg/ml
10 Cilengitide zeigen deutlich bessere Stabilitäten, wobei die isotonische
NaCl-Lösung am stabilsten ist.

Beispiel 3

Sättigungslöslichkeiten der Oligopeptide bei Zusatz von β -Cyclodextrinethern

Analog zu Beispiel 1 wurde am Beispiel Cilengitide der Einfluss ein Zusatzes von β -Cyclodextrinethern (MS 0,63) auf die Sättigungslöslichkeiten der Oligopeptide bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3

Rezeptur	Konzentration Cilengitide [mg/ml]	pH-Wert
Wasser/2-Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin (20%)	> 90	7,02 (80 mg Cilengitide in 20% 2-Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin)
Wasser/2-Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin (15%)	> 60	
Wasser/2-Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin (10%)	> 40	

Die Ergebnisse zeigen eine deutliche Erhöhung der Löslichkeit von Cilengitide durch Zugabe der β -Cyclodextrinether. Im Gegensatz zu den in Beispiel 1 geprüften Zusätzen ist die Löslichkeitserhöhung direkt proportional zur Konzentration an β -Cyclodextrinether.

Beispiel 4

Wässrige Zubereitung enthaltend:

- 5 200 mg 2-Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin (MS 0,63)
 80 mg Cilengitide
 ad 1 ml Wasser für Injektionszwecke

- 10 Die angegebene Menge 2-Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin wurde unter
 Rühren in cirka 90 % der angegebenen Menge Wasser für
 Injektionszwecke gelöst, die angegebene Menge Oligopeptid zugefügt und,
 nach Erhalt einer klaren Lösung, das restliche Lösungsmittel zugegeben.
 Die erhaltene Lösung wurde sterilfiltriert, in 6 ml Vials mit je 2 ml Lösung
 abgefüllt, mit Stopfen verschlossen und gebördelt.

15

Beispiel 5

- 20 Vergleichende Stabilitätsuntersuchung von Zubereitungen enthaltend ein
 Oligopeptid in isotonischer Kochsalzlösung oder in β -
 Cyclodextrinetherlösung

- 25 Die Zubereitung gemäß Beispiel 4 sowie eine in analoger Weise
 hergestellte Zubereitung enthaltend 15mg/ml Cilengitide in isotonischer
 Kochsalzlösung (0,9 % NaCl) wurden in Haltbarkeitsstudien überprüft.
 Hierzu wurden die wässrigen Zubereitungen bei verschiedenen
 Temperaturen eingelagert, zu bestimmten Zeiten ausgelagert und mit
 geeigneten analytischen Methoden untersucht. Mögliche Instabilitäten
 äußern sich bei Oligopeptiden in wässriger Lösung vornehmlich in der
30 Bildung von Umlagerungs- und Hydrolyseprodukten. Im Fall von Cilengitide
 tragen die Zersetzungsprodukte noch die gleichen Chromophore und

können wie der Ausgangsstoff mittels HPLC-UV erfasst werden. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 4 bis 6 dargestellt.

Tabelle 4: Stabilitätsdaten bei 2-8°C, 26 Wochen

Zusammensetzung	Konzentration Cilengitide [mg/ml] (Start)	Cilengitide [%]	Verunreinigung 1 [%]*	Verunreinigung 2 [%]	Verunreinigung 3 [%]
isotonische NaCl	15 mg/ml	100,67	0,48 (Start 0,43)	< 0,05	< 0,05
2-Hydroxy-propyl- β -cyclodextrin	80 mg/ml	99,13	< 0,05	< 0,05	< 0,05

*Verunreinigung 1 ist mit max. 2% spezifiziert.

Tabelle 5: Stabilitätsdaten bei 25°C/60 % r.F., 26 Wochen

Rezeptur	Konzentration Cilengitide [mg/ml] (Start)	Cilengitide [%]	Verunreinigung 1 [%]	Verunreinigung 2 [%]	Verunreinigung 3 [%]
isotonische NaCl	15 mg/ml	101,26	0,84 (Start 0,43)	0,13	<0,05
2-Hydroxy-propyl- β -cyclodextrin	80 mg/ml	96,56	0,39	0,14	<0,05

Tabelle 6: Stabilitätsdaten bei 30°C/60 % r.F., 26 Wochen

Rezeptur	Konzentration Cilengitide [mg/ml] Start	Cilen- gitide [%]	Verunrei- nigung 1 [%]	Verunrei- nigung 2 [%]	Verunrei- nigung 3 [%]
isotonische NaCl	15 mg/ml	100,82	1,16 (Start 0,43)	0,24	0,06
2-Hydroxy- propyl- β - cyclodextrin	80 mg/ml	99,37	0,74	0,25	0,08

Obwohl das Oligopeptid in der Zubereitung gemäß Beispiel 3 in mehr als 5-fach höheren Konzentration als in der Zubereitung in isotonischer Kochsalzlösung enthalten ist, weist die den β -Cyclodextrinether enthaltende Zubereitung gemäß Beispiel 3 eine ähnlich hohe Stabilität wie die Zubereitung in isotonischer Kochsalzlösung auf.

Analytische Testmethoden:

Aussehen

Die hergestellten Zubereitungen wurden visuell mit Hilfe einer Lichtquelle vor einer Dunkelwand gemäß Ph.Eur. auf Partikel untersucht.

Gehalts- und Reinheitsbestimmung von Cilengitide

Die Gehalts- und Reinheitsbestimmung erfolgte mit Hilfe einer HPLC-UV Methode bei einer Wellenlänge von 215 nm. Für die Trennung wurde eine RP 18-Phase verwendet. Als Elutionsmittel kam ein Puffer mit pH 3,6 zum Einsatz bestehend aus Natriumdihydrogenphosphat und Phosphorsäure, der zu gleichem Anteil mit Acetonitril gemischt wurde. Es wurde eine

Gradientenelution mit unterschiedlichem Anteil an zusätzlichem Acetonitril durchgeführt.

Patentansprüche

1. Wässrige pharmazeutische Zubereitung von Oligopeptiden, enthaltend ein Oligopeptid der Formel I

Cyclo-(n-Arg-nGly-nAsp-nD-nE) (I)

worin

D und E jeweils unabhängig voneinander Gly, Ala, β -Ala, Asn, Asp, Asp(OR), Arg, Cha, Cys, Gln, Glu, His, Ile, Leu, Lys, Lys(Ac), Lys(AcNH₂), Lys(AcSH), Met, Nal, Nle, Orn, Phe, 4-Hal-Phe, homoPhe, Phg, Pro, Pya, Ser, Thr, Tia, Tic, Trp, Tyr oder Val, wobei die genannten Aminosäurereste auch derivatisiert sein können,

R Alkyl mit 1-18 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br, I,

Hal	F, Cl, Br, I,
Ac	Alkanoyl mit 1-10 C-Atomen, Aroyl mit 7-11 C-Atomen oder Aralkanoyl mit 8-12 C-Atomen,

n ein Hydrogenatom oder einen Alkylrest R, Benzyl oder einen Aralkyl-Rest mit 7-18 C-Atomen an der alpha-Aminofunktion des entsprechenden Aminosäurerestes

bedeuten,

mit der Bedingung, daß mindestens ein Aminosäurerest über einen Substituenten n verfügt, wobei n R bedeutet, und wobei, sofern es sich um Reste optisch aktiver Aminosäuren und Aminosäurederivate handelt, sowohl die D- als auch die L- Formen eingeschlossen sind, sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze

und ein verethertes β -Cyclodextrin mit einer Wasserlöslichkeit von größer als 1,8 mg / ml Wasser

2. Wässrige pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als verethertes β -Cyclodextrin partiell verethertes β -Cyclodextrin enthalten ist
3. Wässrige pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Ethersubstituenten im veretherten β -Cyclodextrin Hydroxyethyl- und/oder Hydroxypropyl-gruppen sind
4. Wässrige pharmazeutische Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das veretherte β -Cyclodextrin einen molaren Substitutionsgrad zwischen 0,2 und 10 aufweist
5. Wässrige pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass das partiell veretherte β -Cyclodextrin bezogen auf die Ethersubstituenten einen molaren Substitutionsgrad zwischen 0,2 und 2 aufweist
6. Wässrige pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass das partiell veretherte β -Cyclodextrin bezogen auf die Ethersubstituenten einen molaren Substitutionsgrad zwischen 0,5 und 0,8 aufweist
7. Wässrige pharmazeutische Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Oligopeptid Cilengitide ist

8. Wässrige pharmazeutische Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass weiterhin ein Isotonisierungsmittel in einer zur Isotonisierung erforderlichen Menge enthalten ist
- 5 9. Wässrige pharmazeutische Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass diese einen pH-Wert von 5 bis 8, vorzugsweise einen pH-Wert von 5,6 bis 7,4 aufweist
- 10 10. Wässrige pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass diese einen pH-Wert von 6 bis 7,2 aufweist
- 15 11. Wässrige pharmazeutische Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass diese 20 bis 120 mg/ml Cilengitide und 15 bis 25 Gew.-% Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin mit einem molaren Substitutionsgrad von 0,5 bis 0,8 enthält
- 20 12. Wässrige pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass diese circa 80 mg/ml Cilengitide und circa 20 Gew.-% Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin mit einem molaren Substitutionsgrad von circa 0,58-0,73 enthält
- 25 13. Verfahren zur Herstellung einer wässrigen pharmazeutischen Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass man zunächst den β -Cyclodextrinether in Wasser löst und anschließend den Wirkstoff sowie ggf. die weiteren Hilfsstoffe zufügt

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/03/05224

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K38/08 A61K47/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, CANCERLIT, SCISEARCH, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 91 11200 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 8 August 1991 (1991-08-08) page 1, line 7 - line 9 page 3, line 26 - page 5, line 8 page 6, line 7 - line 12 ---	1-13
Y	US 6 001 961 A (GOODMAN SIMON ET AL) 14 December 1999 (1999-12-14) cited in the application the whole document ---	1-13
A	WO 85 02767 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 4 July 1985 (1985-07-04) cited in the application page 3, line 15 - page 5, line 4 --- -/--	1-13

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 August 2003

Date of mailing of the international search report

28/08/2003

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Leutner, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/03/05224

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>KAMM, W. ET AL: "Evaluation of absorption enhancement for a potent cyclopeptidic.alpha..nu..beta.3-antagonist in a human intestinal cell line (Caco-2)" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES (2000), 10(3), 205-214 , XP002251179 page 206, left-hand column, last paragraph page 208, left-hand column, paragraph 3 page 213, left-hand column, paragraph 2 - paragraph 3</p> <p>---</p>	1-13
A	<p>WO 00 62793 A (JONES THOMAS WARREN ;LILLY CO ELI (US); RODRIGUEZ MICHAEL JOHN (US) 26 October 2000 (2000-10-26) page 3, line 1 -page 5, line 12 claims 1,5</p> <p>-----</p>	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Publication No

PCT/03/05224

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9111200	A	08-08-1991	AT 107518 T 15-07-1994
			AU 648061 B2 14-04-1994
			AU 7149791 A 21-08-1991
			CA 2074820 A1 30-07-1991
			DE 69102627 D1 28-07-1994
			DE 69102627 T2 03-11-1994
			DK 513072 T3 01-08-1994
			WO 9111200 A1 08-08-1991
			EP 0513072 A1 19-11-1992
			ES 2059115 T3 01-11-1994
			FI 923402 A 28-07-1992
			HU 62198 A2 28-04-1993
			IE 910286 A1 31-07-1991
			IL 97019 A 13-07-1997
			JP 2997052 B2 11-01-2000
			JP 5503700 T 17-06-1993
			KR 183445 B1 01-05-1999
			NO 922990 A 29-07-1992
			NZ 236938 A 28-07-1992
			PT 96593 A ,B 15-10-1991
			US 5376632 A 27-12-1994
			ZA 9100620 A 28-10-1992
US 6001961	A	14-12-1999	DE 19534177 A1 20-03-1997
			AT 189461 T 15-02-2000
			AU 717574 B2 30-03-2000
			AU 6558096 A 20-03-1997
			BR 9603751 A 02-06-1998
			CA 2185489 A1 16-03-1997
			CN 1149588 A 14-05-1997
			CZ 9602643 A3 16-04-1997
			DE 59604363 D1 09-03-2000
			DK 770622 T3 03-07-2000
			EP 0770622 A2 02-05-1997
			ES 2144179 T3 01-06-2000
			GR 3033293 T3 29-09-2000
			HU 9602507 A2 28-08-1997
			JP 9132593 A 20-05-1997
			NO 963853 A 17-03-1997
			PL 316071 A1 17-03-1997
			PT 770622 T 31-07-2000
			RU 2157379 C2 10-10-2000
			SI 770622 T1 31-08-2000
			SK 116796 A3 10-05-2001
			TR 970294 A2 22-04-1997
			ZA 9607768 A 07-04-1997
WO 8502767	A	04-07-1985	DE 3346123 A1 27-06-1985
			AT 51145 T 15-04-1990
			AU 565966 B2 01-10-1987
			AU 3835285 A 12-07-1985
			CA 1222697 A1 09-06-1987
			CY 1689 A 14-01-1994
			DE 3481680 D1 26-04-1990
			DK 359585 A 07-08-1985
			WO 8502767 A1 04-07-1985
			EP 0149197 A2 24-07-1985
			FI 853198 A ,B, 20-08-1985

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Publication No

PCT/03/05224

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 8502767	A	HK 131293 A	03-12-1993
		HU 40561 A2	28-01-1987
		JP 5070612 B	05-10-1993
		JP 61500788 T	24-04-1986
		KR 9208700 B1	08-10-1992
		LU 90283 A9	03-11-1998
		NO 853070 A ,B,	02-08-1985
		SG 24893 G	06-08-1993
		ZA 8410042 A	25-09-1985
WO 0062793	A	26-10-2000	AU 4328700 A
			BR 0009778 A
			CA 2371942 A1
			CN 1360505 T
			EP 1171150 A2
			HU 0201048 A2
			JP 2002542201 T
			NO 20014988 A
			WO 0062793 A2
			26-10-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationaler Patentsymbol

PCT/03/05224

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K38/08 A61K47/48

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, CANCERLIT, SCISEARCH, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 91 11200 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 8. August 1991 (1991-08-08) Seite 1, Zeile 7 - Zeile 9 Seite 3, Zeile 26 - Seite 5, Zeile 8 Seite 6, Zeile 7 - Zeile 12 ---	1-13
Y	US 6 001 961 A (GOODMAN SIMON ET AL) 14. Dezember 1999 (1999-12-14) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	1-13
A	WO 85 02767 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 4. Juli 1985 (1985-07-04) in der Anmeldung erwähnt Seite 3, Zeile 15 - Seite 5, Zeile 4 --- -/--	1-13

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindertischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindertischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

g Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14. August 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

28/08/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Leutner, S

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
A	KAMM, W. ET AL: "Evaluation of absorption enhancement for a potent cyclopeptidic.alpha..nu..beta.3-antagonist in a human intestinal cell line (Caco-2)" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES (2000), 10(3), 205-214 , XP002251179 Seite 206, linke Spalte, letzter Absatz Seite 208, linke Spalte, Absatz 3 Seite 213, linke Spalte, Absatz 2 - Absatz 3 ---	1-13
A	WO 00 62793 A (JONES THOMAS WARREN ; LILLY CO ELI (US); RODRIGUEZ MICHAEL JOHN (US) 26. Oktober 2000 (2000-10-26) Seite 3, Zeile 1 -Seite 5, Zeile 12 Ansprüche 1,5 -----	1-13

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die der Patentfamilie gehören

Internationale Anzeichen

PCT/03/05224

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9111200	A	08-08-1991	AT 107518 T 15-07-1994
			AU 648061 B2 14-04-1994
			AU 7149791 A 21-08-1991
			CA 2074820 A1 30-07-1991
			DE 69102627 D1 28-07-1994
			DE 69102627 T2 03-11-1994
			DK 513072 T3 01-08-1994
			WO 9111200 A1 08-08-1991
			EP 0513072 A1 19-11-1992
			ES 2059115 T3 01-11-1994
			FI 923402 A 28-07-1992
			HU 62198 A2 28-04-1993
			IE 910286 A1 31-07-1991
			IL 97019 A 13-07-1997
			JP 2997052 B2 11-01-2000
			JP 5503700 T 17-06-1993
			KR 183445 B1 01-05-1999
			NO 922990 A 29-07-1992
			NZ 236938 A 28-07-1992
			PT 96593 A ,B 15-10-1991
			US 5376632 A 27-12-1994
			ZA 9100620 A 28-10-1992
US 6001961	A	14-12-1999	DE 19534177 A1 20-03-1997
			AT 189461 T 15-02-2000
			AU 717574 B2 30-03-2000
			AU 6558096 A 20-03-1997
			BR 9603751 A 02-06-1998
			CA 2185489 A1 16-03-1997
			CN 1149588 A 14-05-1997
			CZ 9602643 A3 16-04-1997
			DE 59604363 D1 09-03-2000
			DK 770622 T3 03-07-2000
			EP 0770622 A2 02-05-1997
			ES 2144179 T3 01-06-2000
			GR 3033293 T3 29-09-2000
			HU 9602507 A2 28-08-1997
			JP 9132593 A 20-05-1997
			NO 963853 A 17-03-1997
			PL 316071 A1 17-03-1997
			PT 770622 T 31-07-2000
			RU 2157379 C2 10-10-2000
			SI 770622 T1 31-08-2000
			SK 116796 A3 10-05-2001
			TR 970294 A2 22-04-1997
			ZA 9607768 A 07-04-1997
WO 8502767	A	04-07-1985	DE 3346123 A1 27-06-1985
			AT 51145 T 15-04-1990
			AU 565966 B2 01-10-1987
			AU 3835285 A 12-07-1985
			CA 1222697 A1 09-06-1987
			CY 1689 A 14-01-1994
			DE 3481680 D1 26-04-1990
			DK 359585 A 07-08-1985
			WO 8502767 A1 04-07-1985
			EP 0149197 A2 24-07-1985
			FI 853198 A ,B, 20-08-1985

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die derselben Patentfamilie gehören

Internationale Einzelzeichen

PCT/03/05224

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 8502767 A		HK 131293 A	03-12-1993
		HU 40561 A2	28-01-1987
		JP 5070612 B	05-10-1993
		JP 61500788 T	24-04-1986
		KR 9208700 B1	08-10-1992
		LU 90283 A9	03-11-1998
		NO 853070 A ,B,	02-08-1985
		SG 24893 G	06-08-1993
		ZA 8410042 A	25-09-1985
WO 0062793 A	26-10-2000	AU 4328700 A	02-11-2000
		BR 0009778 A	02-01-2002
		CA 2371942 A1	26-10-2000
		CN 1360505 T	24-07-2002
		EP 1171150 A2	16-01-2002
		HU 0201048 A2	28-08-2002
		JP 2002542201 T	10-12-2002
		NO 20014988 A	03-12-2001
		WO 0062793 A2	26-10-2000